



ISSN: 1561-3194

Rev. Ciencias Médicas. enero-junio, 2000; 4(1):55-64

ARTÍCULO ORIGINAL

Uso materno de corticoides antenatal y su relación con la morbimortalidad en prematuros extremos

Maternal use of antenatal corticosteroids in association with morbidity and mortality rates in extreme premature babies

Ramón Acosta Díaz¹, Marta Valdés Díaz², María Elena Portal Miranda³.

¹Especialista de I Grado en Pediatría. Profesor asistente de la Facultad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Jefe del Servicio de Neonatología del Hospital G. O. Provincial Docente «Justo Legón Padilla». Pinar del Río.

²Especialista de I Grado en Neonatología. Hospital Provincial Docente Gineco - Obstétrico «Justo Legón Padilla». Pinar del Río.

³Especialista de I Grado en Neonatología. Hospital Provincial Docente Gineco - Obstétrico «Justo Legón Padilla». Pinar del Río.

RESUMEN

Con el objetivo de evaluar el uso de corticoides antenatal en las madres con amenaza de parto pretérmino y el efecto sobre los recién nacidos prematuros extremos, realizamos un estudio prospectivo, longitudinal y analítico entre todos los niños nacidos vivos con edad gestacional menor de 31 semanas y que tuvieron peso inferior a 1500 gramos, ocurridos en el Hospital Gineco -Obstétrico Provincial Justo Legón Padilla de Pinar del Río, desde Enero de 1997 hasta Julio de 1998. Se estudiaron los 53 niños con estas características, a los cuales se les llenó una planilla donde se recogió el uso de esteroides en las madres, así como las enfermedades que los niños presentaron. Los datos obtenidos se depositaron en base de datos; para el procesamiento estadístico, aplicándosele el test de chi cuadrado, con un nivel de significación de $p < 0,05$. Se usó esteroides en 32 madres. Se observó una reducción estadísticamente significativa de la enfermedad de la membrana hialina, el uso de la ventilación, las complicaciones y la mortalidad. No existieron diferencias estadísticamente entre el grupo estudio y el grupo control en cuanto al sexo, a la media de la EG (29,0/ 28.9 sem.) y pesos (1207,9/ 1180,0 gr.).

DeCS: SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA, PREMATURIDAD, MEMBRANA HIALINA, CORTICOIDES.

ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the prenatal corticosteroid use in women with preterm threaten of labor and the effect upon the extremely premature infant, an analytical, longitudinal and prospective study was made among all alive infants and with gestational ages less than 31 weeks and had a weight under 1500 gr., at "Justo León Padilla " Provincial Gineco -Obstetric Hospital in Pinar del Río from January 1997 to July 1998. 53 children with this characteristics were studied; the use of steroids in their mother was collected as well as the diseases presented in children. Data obtained were deposited in database; for statistic process, a Chi Square test was applied, with the significant level of $p < 0,05$. Steroids were used in 32 women. A statistically significant decrease of hyaline membrane, the use of ventilation, complications and mortality were observed. No statistically significant between study groups and control sex, according to EG (29,0 / 28,9 weeks) and weight (12,07 / 1180,0 gr.) were observed

DeCS: RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME, PREMATURITY, HYALINE MEMBRANE, CORTICOSTEROID.

INTRODUCCIÓN

Son múltiples los estímulos fisiológicos y las condiciones que ejercen alguna influencia sobre la maduración pulmonar del feto. Definitivamente la intervención más estudiada para inducir madurez pulmonar fetal es la administración antenatal de corticoides a la madre.

Más de 20 años han transcurrido desde la publicación de Liggins y Howie en 1972¹ sobre el uso prenatal de corticoides para prevenir el síndrome de distrés respiratorio (SDR) y la muerte en prematuros.

Hoy se sabe que la respuesta fetal a los corticoides es múltiple y afecta muchos sistemas que tienen relación con la función pulmonar fetal. Existe un efecto sobre las proteínas estructurales del pulmón como el colágeno, al igual que proteínas asociadas a surfactante, también se observa una reducción a la tendencia del pulmón fetal a desarrollar edema, el cual tiene un papel importante en la patogenia de la enfermedad de la membrana hialina.

Un metaanálisis efectuado por Crowley² investigó un total de 15 estudios clínicos aleatorios sobre 3500 mujeres y de este estudio se deduce que la terapia prenatal con corticoides reduce la incidencia de membrana hialina en un 50 %.

El uso prenatal de corticoides tiene además efectos favorables sobre muchos sistemas fetales, mejorando la función cardiovascular y renal lo cual prepara mejor al feto para enfrentarse a todas las complicaciones asociadas a la prematuridad, como son: la hemorragia intraventricular (HIV), la enterocolitis necrotizante (ECN), la displasia broncopulmonar (DBP) y la muerte.³

Basadas en estas investigaciones el National Institute of Health (NIH)⁴ estableció una reunión de consenso precedida por un grupo de expertos, las recomendaciones sobre el uso de corticoides prenatal para inducir la maduración pulmonar fetal.

Conociendo la eficacia que para el feto tiene el uso de corticoides prenatal en la madre con amenaza de parto pretérmino, es que hemos realizado un estudio para conocer el comportamiento que esta técnica tiene sobre la morbilidad en prematuros extremos nacidos en nuestro hospital.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y analítico que incluyó 53 neonatos prematuros con edad gestacional menor de 31 semanas y peso inferior a 1500 gramos, nacidos en el Hospital Docente Gineco-Obstétrico Provincial "Justo Legón Padilla" de Pinar del Río, desde Enero de 1997 hasta Diciembre de 1998, a los que se les llenó una planilla confeccionada a tales efectos, para recoger en las madres el uso de corticoides prenatal y en los niños, las enfermedades, complicaciones, uso y modalidad de ventilación aplicada, entre otras.

El peso al nacer se realizó en el salón de parto en una balanza de plato marca "Atoms", (Tokio, Japón), graduadas en 10 gramos, verificándose posteriormente en la sala de terapia intensiva la doble pesada en una balanza igual y rectificándose las diferencias más allá de 40 gramos. La edad gestacional (EG) se confirmó atendiendo a tres elementos: la fecha de primer día de la última menstruación (FUM), el ultrasonido prenatal y el criterio clínico.

Para el diagnóstico de la enfermedad de la membrana hialina (EMH) y las diferentes complicaciones que de la enfermedad de base o de la ventilación y la inmadurez se pueden producir en estos neonatos de muy bajo peso, se utilizaron los criterios clínicos establecidos, estudios radiológicos, electrocardiográficos y gasométricos. El corticoide utilizado fue la betametasona (ampolleta de 4 mg) en dos dosis de 12 mg cada vez (3 ampolletas) con intervalos de 12 horas.

Las planillas se procesaron en una base de datos utilizando el sistema Microsoft Excel 97. El grupo estudio estuvo conformado por todos los niños cuyas madres

habían recibido alguna dosis de corticoides antenatal, mientras que el grupo control contempló aquellas que no lo recibieron. Una filtrado los datos convenientemente, se realizó el procesamiento estadístico, aplicando la prueba de Chi Cuadrado y el test de Fisher para valores mínimos, considerando un nivel de significación de 0,05 %.

RESULTADOS

En la tabla 1 se refleja el uso de esteroides maternos y su relación con la enfermedad de la membrana hialina (EMH) observando que de los 32 casos en los que se utilizó alguna dosis de corticoides solo 4 (3 masculinos y 1 femenino) desarrollaron la enfermedad, sin embargo, de los 21 donde no se realizó la maduración pulmonar, 17 presentaron la EMH (8 masculinos y 9 femeninos).

En general, de 21 neonatos prematuros que desarrollaron la EMH el comportamiento sexual casi fue similar (11 masculinos y 10 femeninos), mientras que en los que no desarrollaron la enfermedad predominó el sexo masculino (20) sobre el femenino (12).

Tabla 1. Evaluación del uso de esteroides materno y su relación con la EMH en prematuros extremos, según el sexo. Hospital "Justo Legón Padilla".

Enfermedad en los niños		Enfermedad de la membrana hialina			
		Sí		No	
Estadígrafos	No.	Masculinos	Femeninos	Masculinos	Femeninos ¹
Corticoides (SI)	32	3	1	16 ^{**}	12 ^{**}
Coricoides (NO)	21	8	9	4	0
Total	53	11	10	20	12

Fuente: Encuestas realizadas ^{**}p<0,05

En la tabla 2 donde se relaciona el uso de esteroides en la madre y la incidencia de EMH en prematuros extremos, vemos que de 21 niños que desarrollaron la enfermedad, a 4 se le aplicó esteroides a la madre y a 17 no, mientras que de la 32 que no desarrollaron la enfermedad, a 28 se le aplicó esteroides a la madre contra 4 que no, condición que resultó estadísticamente significativa (p=6,248E -07).

Tabla 2. Relación entre el uso de corticoides en la madre y la incidencia de EMH en prematuros extremos. Hospital Justo Legón Padilla.

Esteroides Maternos Antenatal	Enfermedad de la membrana hiliar	
	(Si)	(No)
Si (32)	4	28
No (21)	17	4
Total	21	32

$X^2=24,834$ $p=6,248E-07$

Fuente: Encuestas realizadas.

Leyenda: EMH. - Enfermedad de la Membrana Hiliar.

En la tabla 3 donde se analiza las complicaciones en prematuros extremos con respecto al uso de corticoides antenatal en las madres, observamos que, de los 6 casos que desarrollaron DBP en solo 1 existió la historia de maduración pulmonar previa y en 5 no, de los 47 que no la desarrollaron en 31 se había utilizado corticoides, condición similar existió en el bloqueo aéreo, (1/ 5). La persistencia del conducto arterioso (PCA) se diagnosticó en 27 niños y en 12 de ellos se había utilizado corticoides maternos antenatal, mientras que de los 26 que no desarrollaron PCA en 20 de ellos no se utilizó. Estas tres entidades tuvieron una disminución estadísticamente significativa ($p<0,05$) con el uso antenatal de corticoides. De los 53 casos estudiados solo 2 desarrollaron enterocolitis (ECN), coincidiendo con la no utilización de esteroides al nacimiento, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas ($p<0,05$).

Tabla 3. Complicaciones en prematuros extremos externos en relación con el uso de esteroides en la madre. Hospital "Justo Legón Padilla".

Complicaciones en los niños	D.B.P.		B.A.		P.C.A.		E.C.N.	
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
Esteroides maternos	////	////	////	////	////	////	////	////
Si (32)	1	31	1	31	12	20	0	32
No (21)	5	16	4	17	15	6	2	19
Total (53)	6	47	5	48	27	26	2	51
Valor de p (χ^2)	0,0201		0,0484		0,0157		0,0751	

Fuente: Encuestas realizadas.

Legenda: D.B.P. - Displasia broncopulmonar, B.A. - Bloqueo aéreo, P.C.A. - Persistencia del conducto arterioso, E.C.N. - Enterocolitis necrotizante.

En la tabla 4 donde se relaciona la mortalidad con el uso de corticoides maternos antenatal, observamos que de los 32 casos donde se utilizó, solo 3 fallecieron y 29 no, mientras que de los 21 niños donde no se utilizó, 8 fallecieron y 13 no, resultando este hecho estadísticamente significativo ($p=0,0117$).

Tabla 4. Relación entre la mortalidad en prematuros extremos y el uso de esteroides maternos. Hospital "Justo Legón Padilla".

Esteroides (madres)	Mortalidad (niños)	
	Si	No
Si (32)	3	29
No (21)	8	13
Total	11	42

$$\chi^2=6,359 \quad p=0,0117$$

Fuente: Encuestas realizadas.

Al estudiar la relación entre el uso de esteroides maternos y la ventilación mecánica en los prematuros extremos (tabla 5) vemos que resultó estadísticamente significativo el uso de la PPC ($p<0,05$), en los niños en cuyas madres se uso

corticoides antenatal (7/ 32). Por otra parte también se obtuvo que en el fracaso de la presión positiva continua (PPC) no tuvo influencias significativas el uso de esteroides maternos (2/ 32). Sin embargo la ventilación con presión positiva intermitente (PPI) fue significativamente menos usada en los niños cuyas madres recibieron corticoides antenatal (9/ 32) comparadas con aquellas que no lo recibieron (16/ 21).

Tabla 5. Relación entre el uso de esteroide materno y modalidades de ventilación neonatal.

Esteroides Maternos	No.	PPC	PPC + PPI	PPI	Ventilados	No ventilados
Si	32	7*	2***	9*	18	14*
No	21	1	1	16	18	3
Total	53	8	3	25	36	17
Valor X ²	-	5,786	0,364	6,415	5,052	5,052

*p<0,005 ***p>0,005

Fuente: Encuestas realizadas

Leyenda: PPC – Presión positiva continua, PPI – Presión positiva intermitente.

DISCUSIÓN

Solamente cerca del 50 % de los nacidos con menos de 30 s emanados de EG tienen SDR. Aunque la incidencia del SDR se incrementa inversamente a la EG, ésta decrece ocasionalmente en los nacidos entre 24 y 25 semanas de EG que tienen mayor inmadurez funcional pulmonar.³ Esta maduración pulmonar temprana espontánea en el feto humano se piensa que resulta del estrés inducido por eventos que pueden ser maternos, placentarios o de origen fetal.

Golden y col,⁵ en 191 madres que usaron corticoides antenatal con edades gestacionales entre 25 y 34 semanas, observaron que el 63,4 % recibió al menos una dosis de corticoides antes del parto y encontró relación estadísticamente significativa entre la disminución del SDR y el uso de esteroides. Resultados similares a los de Anderson⁶ y Baron y col.⁷

Anyaegbunam y col⁸ se refieren en su estudio que a pesar de las orientaciones del National Institute of Health (NIH), a menos del 20 % de las madres con criterio se le indica corticoides antenatal.

Nosotros usamos corticoides antenatal en el 61% de todas las madres entre 26 y 30 semanas de EG y consideramos que debemos hacer un mayor uso de esta técnica tan beneficiosa para los recién nacidos prematuros.

Los eventos que resultan de una maduración espontánea temprana en los humanos no han sido completamente caracterizados, estímulo hormonal y agentes tales como los corticoides y hormonas tiroideas acelerarían la maduración pulmonar espontánea, algunos agentes tales como la insulina y el factor beta de transformación de crecimiento tienden a bloquear la maduración pulmonar y los andrógenos la retardan. Es significativo el hecho de usar corticoides materno antenatal para reducir la incidencia de EMH de forma importante en ambos sexos.² Llama la atención el hecho que no encontramos influencia del sexo en la incidencia de EMH en nuestra serie y en tal sentido nuestros resultados son similares a los observados por los diferentes autores,^{5, 9} esto puede ser debido a que el flujo hormonal bajo en estos fetos tan inmaduros, no tiene influencia la diferenciación sexual sobre la madurez pulmonar.

Muchas anormalidades específicas relacionadas con la prematuridad han estado asociadas con la maduración temprana. La respuesta del pulmón fetal a los corticoides son múltiples y el impacto a otros sistemas puede influir en un mejor resultado clínico. La respuesta depende de la especie, dosis de corticoides y edad gestacional. Bancalari¹⁰ y Silver y col¹¹ apreciaron que, con el uso de corticoides antenatal se reduce la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP), bloqueo aéreo (BA), PCA y muerte en niños entre 25 y 29 semanas de EG, agregándole surfactante profilácticos. Nosotros observamos una reducción estadísticamente significativa de estas complicaciones y de la mortalidad con el uso de corticoides maternos antenatal solamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Liggins CG, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatric* 1972; 50: 515-25.
2. Crowley P. Corticosteroids prior to preterm delivery, (Revised 19 August 1994) En: Keirse MJNC, Renfrew MJ, Nielson JP, Crowther C (eds.) *Pregnancy and childbirth Module*. En: *The Cochrane Database in systematic Reviews* (database on disk and CDROM). The Cochrane Collaboration: Update software; 1996. Available from BMJ Publishing Group London.
3. Moya FR, Maturana AP, Torres JP. En: Meneghello. *Maduración pulmonar fetal*. Tomo I 5^{ta} edición. Ed. Panamericana. Chile 1997; 589-91.
4. NIH Consensus Conference. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcome. *JAMA* 1995; 273: 413-418.
5. Golden WE, Hopkin RH, Sanchez NP. Antenatal Corticosteroids for the prevention of neonatal respiratory distress in a predominantly rural state Medicaid population. *Obstet-Gynecol* 1998; 92 (5): 837-41.
6. Anderssen SH, Silberg IE, Oglænd B, Fossen D. Prenatal steroid treatment [-4 year material]. *Tidsskr-Nor-Laegeforen* 1996; 20; 116 (19): 2307-10.

7. Barron VJ, Kably AA, Limon LL, Barroso VG, Jurado JM, Blank GC. New perspectives for an old problem: premature labor. *Ginecol Obstet Mex* 1997; 65:326-31.
8. Anyaegbunam WI, Adetona AB. Use of antenatal corticosteroids for fetal maturation in preterm infants. *Am Fam Physician* 1997; 15; 56(4): 1093-6.
9. Trends of variations in use of antenatal corticosteroids to prevent neonatal respiratory distress syndrome: recommendations for national and international comparative audit. Scottish Neonatal Consultants' Collaborative Study Group, International Neonatal Network. *BR J Obstet Gynecol* 1996; 103(6): 534-40.
10. Bancalari E. Corticosteroids and neonatal chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 1998; 157 Suppl 1: S31-7.
11. Silver RK, Vyskocil C, Solomon SL, Ragin A, Neerhof MG, Farrel EE. Randomized trial of antenatal dexamethasone in surfactant-treated infants delivery before 30 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1996; 87(5): 683-91.
12. Kallio J, Karlsson R, Toppari J, Helminen T, Scheinin M, Kero P. Antenatal dexamethasone treatment decreases plasma catecholamine levels in preterm infants. *Pediatr Res*. 1998; 43(6): 801-7.

Recibido: 5 de Octubre de 1999
Aprobado: 16 de Junio del 2000.

Dr. Ramón Acosta Díaz. Edificio Gran Panel No. 102 Apto. D -3. Carretera de Borrego. Rpto. Hermanos Cruz. Pinar del Río, Cuba.
Teléfono: 63243.